

POWERED BY **Dialog**

**New ureidobenzamide cpds. - used as blood sugar level lowering**  
**Patent Assignee: CHUGAI PHARM CO LTD**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 59175467	A	19841004	JP 8348840	A	19830325	198446	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** JP 8348840 A ( 19830325)

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 59175467	A		4		

**Abstract:**

JP 59175467 A

Reaction of (II) with (V) is performed in inert solvent (e.g. acetone, THF, dioxane, etc.) in a presence of base (e.g. triethylamine, pyridine, etc.) at 0-30 deg.C for 1-5 hr. (IV) is easily induced from (III) by reduction with catalyst (e.g. Pd-carbon, Raney nickel, etc.). Reaction of (IV) with cyanate is performed at 0-100 deg.C for 1-5 hr.. R1 is H, lower alkyl or lower alkoxy; R2 is H, halogen, lower alkoxy or lower alkyl; n is 0 or 1; X is halogen; A is alkali metal.

**USE/ADVANTAGE** - (I) has superior activity to decrease blood glucose.

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4139516

**UREIDOBENZAMIDE DERIVATIVE**

Patent Number: JP59175467  
Publication date: 1984-10-04  
Inventor(s): HONDA NARIMITSU; others: 06  
Applicant(s): CHUGAI SEIYAKU KK  
Requested Patent: ☐ JP59175467  
Application Number: JP19830048840 19830325  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07D213/40; C07D213/75  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**NEW MATERIAL:**An ureidobenzamide derivative shown by the formula I (R1 is H, lower alkyl, or lower alkoxy; R2 is H, halogen, lower alkoxy, or 1-2 lower alkyl; n is 0 or 1).

**EXAMPLE:**3-Ureido-N-2-pyridylbenzamide.

**USE:**A drug having blood sugar lowering action.

**PREPARATION:**For example, a 3-nitrobenzoyl chloride shown by the formula II is reacted with an amine in the presence of a base, to give a 3-nitrobenzamide derivative shown by the formula III, which is then reduced to give a 3-aminobenzamide derivative shown by the formula IV, which is reacted with an alkali cyanate in an acidic aqueous solution, to give the desired compound shown by the formula I.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑭ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑬ 公開特許公報 (A)

昭59—175467

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 213/40  
213/75  
# A 61 K 31/455

識別記号  
ADP

庁内整理番号  
7138—4C  
7138—4C

③ 公開 昭和59年(1984)10月4日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑤ ウレイドベンズアミド誘導体

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

② 特 願 昭58—48840

② 発 明 者 小泉益男

② 出 願 昭58(1983)3月25日

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

② 発 明 者 本多成光

② 発 明 者 村上泰

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

② 発 明 者 永井秀明

② 発 明 者 日野原好和

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

② 発 明 者 滝島章子

② 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都豊島区高田三丁目41番8  
号中外製薬株式会社内

東京都北区浮間5丁目5番1号

② 発 明 者 河村明典

② 代 理 人 安藤憲章

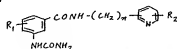
明 細 書

1. 発明の名称

ウレイドベンズアミド誘導体

2. 特許請求の範囲

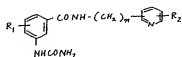
一般式



(式中R<sub>1</sub>は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は1～2個の低級アルキル基を示し、nは0又は1を示す。)で表わされるウレイドベンズアミド誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式



[1]

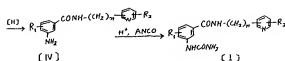
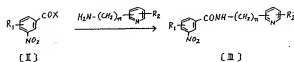
(式中R<sub>1</sub>は、水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基

又は1～2個の<sup>(低級アルキル)</sup>基を示し、nは0又は1を示す。)で表わされるウレイドベンズアミド誘導体に関する。

上式[1]で表わされる本発明の化合物は優れた血圧降下作用を有し、医薬として有用である。

本発明の化合物は例えば以下に示すように3-ニトロベンゾイルクロライドとアミン類とを塩基の存在下反応させ3-ニトロベンズアミド誘導体とし、次いでこれを常法により還元して3-アミノベンズアミド誘導体とした後、酸性水溶液中、シアン酸アルカリと反応させることにより得ることができる。

これを式示すれば以下のとおりである。尚、式中 X は、ハロゲン原子、A はアルカリ金属原子を意味し、その他の記号は前記と同一の意味を有する。



化合物 (1) とアミノピリジン類との反応は、通常の縮アミド形成反応条件により行われ、例えばアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の不活性溶媒中好ましくはトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下 0～30℃、1～5 時間で行われる。

化合物 (2) は常法により、例えばパラジウム炭素、ラネイニッケル、二酸化白金等の触媒を用

いる還元反応により容易に化合物 (1) に導くことができる。

化合物 (1) とシアン酸塩との反応は、通常の尿素形成反応条件により行われ、例えば化合物 (1) を塩酸、酢酸等の酸性水溶液に溶解し、次いでシアン酸アルカリ水溶液を加え、0～100℃、1～5 時間で行われる。

#### 実施例 1

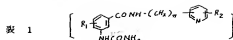
2-アミノピリジン 2.8.2 g、トリエチルアミン 4.5 ml 及びアセトン 60.0 ml の混合溶液に、氷冷撹拌下、3-ニトロベンゾイルクロライド 5.5.8 g を徐々に加える。同温度で 30 分、次いで室温で 1 時間撹拌後、反応溶液を 3 l の水に注ぎ、析出する結晶を濾取し、水洗後メタノールより再結晶して無色針状品の 3-ニトロ-N-2-ピリジルベンズアミド 5.8.5 g を得た。収率 80%、融点 156～157℃。この 1.5.9 g、1.0% パラジウム-炭素 1.5 g 及びエタノール 300.0 ml の混液中に水素を通じ、常法により接触還元する。計算量の水素を吸収後触媒を除去し、反応液を減圧













濃縮し、残渣をエタノールより再結晶して無色針状品の 3-アミノ-N-2-ピリジルベンズアミド 7.2 g を得た。収率 52%、融点 113～115℃。この 6.4 g を 5% 塩酸溶液 50 ml に溶解し、室温撹拌下、過剰の 10% シアン酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、同温度で 2 時間撹拌を続ける。析出した結晶を濾取し、水洗後メタノールから再結晶して無色針状品の 3-ウレイド-N-2-ピリジルベンズアミド (化合物 1) 5.5 g を得た。収率 72%、融点 223～224℃。















元素分析値 分子式  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$  として

	C	H	N
理論値 (%)	60.93	4.72	21.87
実測値 (%)	60.90	4.75	21.88

上記と同様にして表 1 の化合物を得た。



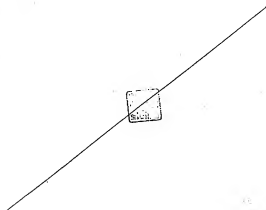
No	R <sub>1</sub>		n	分子式	融点 (°C)	收率 (%)	元 素 分 析 值					
							理 论 值 (%)			实 测 值 (%)		
							C	H	N	C	H	N
1	H		0	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	223~224	72	60.93	4.72	21.87	60.90	4.75	21.88
2	H		0	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	281~283	75	60.93	4.72	21.87	60.91	4.77	21.90
3	H		0	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	279~281	78	60.93	4.72	21.87	60.95	4.74	21.85
4	H		1	O <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	172~173	65	62.21	5.22	20.73	62.25	5.20	20.78
5	H		1	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	185~186	67	62.21	5.22	20.73	62.22	5.28	20.76
6	H		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	217~219	82	62.21	5.22	20.73	62.26	5.27	20.71
7	H		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	205~207	77	62.21	5.22	20.73	62.19	5.25	20.70
8	H		0	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	157~158	73	53.71	3.81	19.27	53.67	3.84	19.24
9	H		0	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	215~217	80	63.36	5.67	19.71	63.33	5.64	19.75
10	H		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	294~296	69	58.73	4.93	19.57	58.75	4.96	19.54
11	4-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	277~279	75	62.21	5.22	20.73	62.23	5.28	20.77

No	R <sub>1</sub>		n	分子式	融点 (°C)	收率 (%)	元 素 分 析 值					
							理 论 值 (%)			实 测 值 (%)		
							C	H	N	C	H	N
12	4-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	288~289	88	62.21	5.22	20.73	62.18	5.24	20.74
13	4-CH <sub>3</sub>		1	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	293~295	78	63.36	5.67	19.71	63.35	5.63	19.72
14	4-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	285~287	81	63.36	5.67	19.71	63.39	5.64	19.74
15	4-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	248~250	82	64.41	6.08	18.78	64.46	6.11	18.75
16	4-OCH <sub>3</sub>		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	241~243	70	58.73	4.93	19.57	58.77	4.96	19.54
17	4-OCH <sub>3</sub>		0	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	288~291	71	58.73	4.93	19.57	58.74	4.97	19.56
18	4-OCH <sub>3</sub>		1	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	214~215	57	59.99	5.37	18.66	59.97	5.36	18.69
19	4-OCH <sub>3</sub>		0	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	279~281	85	59.99	5.37	18.66	59.96	5.39	18.65
20	4-OCH <sub>3</sub>		0	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	290~293	68	61.13	5.77	17.83	61.16	5.74	17.86
21	2-CH <sub>3</sub>		1	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	290~292	72	63.36	5.67	19.71	63.32	5.64	19.72
22	2-OH		0	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	233~235	77	63.36	5.67	19.71	63.39	5.64	19.73
23	2-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	243~245	80	63.36	5.67	19.71	63.35	5.65	19.74
24	2-CH <sub>3</sub>		0	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	271~273	73	64.41	6.08	18.78	64.44	6.06	18.75

## 実施例 2

1 群 5 匹の 5 週令 D D Y 系マウス ( 雄 , 体重 25 ~ 30 g ) を 16 時間絶食後、アロキサン 75 mg/kg を経口内に投与し、48 時間後に、本発明化合物 ( 200 mg/kg ) の水溶液又はけん濁液を経口投与し、150 分後に心臓から採血し、グルコースオキシゲナーゼ法により血中糖量を測定した。測定結果を表 2 に例示する。

なお、表中の化合物番号は、実施例 1 の化合物番号に対応している。



投与化合物	血糖値 (mg/dl) mean $\pm$ S.D.	n = 7
なし (対照)	536 $\pm$ 25	
1	425 $\pm$ 23 ***	
2	501 $\pm$ 30 *	
3	463 $\pm$ 25 ***	
4	429 $\pm$ 18 ***	
5	437 $\pm$ 21 ***	** : P < 0.05
6	482 $\pm$ 28 **	*** : P < 0.01
7	396 $\pm$ 19 ***	*** : P < 0.001
8	415 $\pm$ 22 ***	
9	433 $\pm$ 23 ***	
10	428 $\pm$ 26 ***	
11	419 $\pm$ 23 ***	
12	427 $\pm$ 24 ***	
13	462 $\pm$ 19 ***	
14	507 $\pm$ 23 *	
15	413 $\pm$ 19 ***	
16	431 $\pm$ 26 ***	
17	521 $\pm$ 13	
18	449 $\pm$ 17 ***	
19	433 $\pm$ 8 **	
20	445 $\pm$ 11 ***	
21	358 $\pm$ 25 ***	
22	434 $\pm$ 21 ***	
23	452 $\pm$ 24 **	